FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

N° 38

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

GUILLAUME TEISSET
Ancien externe des hôpitaux de Paris
né à Clermont-Ferrand le 13 août 1884

De l'Ictère

Hémolytique Syphilitique

Président : M. GAUCHER, *professeur.*

PARIS
G. STEINHEIL, ÉDITEUR
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1911

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM GILBERT DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN BAR
Clinique d'accouchements	PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
BALTHAZARD	DESGREZ	LENORMANT	PROUST
BERNARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GOUGEROT	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BROCA (A.)	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LECENE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

29294

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur GAUCHER

Hommage respectueux pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUSQUET

Directeur de l'École de médecine de Clermont-Ferrand

Témoignage de reconnaissance pour les conseils toujours affectueux qu'il n'a cessé de nous prodiguer

A MONMAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SERGENT

Médecin des hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR GIROUX

Chef de Clinique de la Faculté de médecine de Paris

Qui nous a donné le sujet de cette thèse, et nous a aidé de ses conseils toujours bienveillants.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur BOUSQUET de Clermont-Ferrand.
Monsieur le Docteur MONPROFIT d'Angers.
Monsieur le Docteur THIBAULT —
Monsieur le Docteur MOTAIS —
MM. le Docteur THIBIERGE (externat Paris 1906-1907).
le Professeur ALBARRAN (externat 1907-1908).
le Docteur DOLÉRIS —
le Docteur FUNCK-BRENTANO —
le Docteur CLAISSE (externat 1908-1909).
le Professeur agrégé VAQUEZ (externat 1909-1910).
le Docteur SERGENT (externat 1910-1911).
le Docteur de MASSARY —
le Docteur BAZY (externat 1911).
le Docteur WIART —

A MES AUTRES MAITRES

MM. LEGLUDIC, CH. MARTIN, PAPIN d'Angers, LAUBRY médecin des hôpitaux de Paris.

A MM. les Docteurs E. DESMAREST, DUBRISAY, HOVELACQUE, LECONTE et RIVET, de Paris.

En les remerciant de leur enseignement.

INTRODUCTION

Des observations et des travaux récents sont venus remettre complètement en question la pathogénie des ictères.

Et s'il n'y a pas lieu de faire revivre l'hémapheïne de Gübler, du moins l'origine sanguine de certains ictères simpose-t-elle.

Et il résulte de ces travaux que l'on peut à l'heure actuelle distinguer très nettement deux sortes d'ictères :

Les ictères d'origine biliaire et les ictères d'origine sanguine.

Ces derniers que l'on a désignés sous le nom d'ictères hémolytiques, ou peut-être d'une façon plus précise les états hémolytiques avec ictères, peuvent être définis ainsi :

C'est un état morbide essentiellement constitué par un ictère acholémique, sans signe d'intoxication hépatique, une splénomogalie, une anémie plus ou moins marquée, avec fragilité globulaire et hématies granuleuses.

Le type symptomatologique de ces ictères ressort assez nettement des travaux récents.

Mais l'étiologie en reste souvent assez imprécise.

Les travaux de MM. Gaucher et Giroux, ont contribué à l'éclairer par la démonstration d'ictères hémolytiques syphilitiques.

Ce sont eux que nous aurons en vue dans cette thèse.

HISTORIQUE

I. — Le syndrome ictère, vulgairement appelé jaunisse, est constitué essentiellement par l'imprégnation de la peau et des muqueuses, par les pigments biliaires et par le passage dans le sérum sanguin et les urines de ces mêmes pigments.

C'est Gubler qui le premier distingua les deux grands types d'ictères : *l'ictère biliphéique* dû à un trouble de la fonction hépatique et l'ictère hémaphéique auquel il attribua une origine sanguine. Il pensait que l'émoglobine globulaire au lieu de se transformer en bilirubine dans le foie engendrait dans le sang une substance spéciale : l'*hémaphéine* quand la glande hépatique était devenue insuffisante. Mais on sait aujourd'hui que la prétendue hémaphéine de Gübler n'existe pas.

Gerhardt constatant l'acholurie et l'urobilinurie, voit dans cette urobiline la cause de la coloration des téguments. Ce n'est plus ictère hémaphéique, c'est un *ictère urobilinique*.

Cette conception a encore été modifiée par Quincke, Hayem, Engel et Kiener qui montrèrent que l'urobiline

pouvait exister sans ictère et qu'elle était incapable, à elle seule, de produire l'ictère. Le syndrome isolé par Gubler n'est pas un ictère urobilinique; c'est un ictère acholurique ou oligochurique et urobilinurique.

Hayem reprenant cette division des ictères admet que dans un cas le foie est normal : l'ictère est *orthopigmentaire* ou par pigments biliaires normaux. Dans l'autre cas, le foie malade met en circulation des pigments normaux et des pigments modifiés et, en particulier l'urobiline; c'est *l'ictère métapigmentaire* ou par pigments biliaires modifiés.

Enfin, Gilbert et Herscher pensent que ces deux types cliniques tiennent uniquement aux *variations d'intensité de la cholémie*. Si la bilirubine est en petite quantité, le rein lui fait subir une réduction et la transforme en urobiline. Mais si elle est en excès, le rein impuissant à la transformer complètement, la laisse passer en nature. D'après cette dernière théorie, tous les ictères sont biliphéiques, les uns sont choluriques, les autres acholuriques. De fait, en clinique, on observe fréquemment le passage de l'une à l'autre forme.

Mais aucune de ces classifications pathogéniques ne donne une satisfaction complète à l'esprit et des travaux modernes, dont les premiers remontent à quelques années, viennent d'introduire des notions toutes nouvelles, et à l'heure actuelle, on doit classer les ictères en deux grandes catégories :

1° Les ictères d'origine biliaire.

2° Les ictères d'origine sanguine.

II. — M. Chauffard attribue la paternité des ictères hémolytiques à Minkowski, qui semble en avoir rapporté les premiers cas dans sa communication au Congrès de Wiesbaden, en 1900, dans l'observation d'un cas d'ictère acholurique et splénomégalique congénital et familial, sans aucune lésion ni du foie, ni des voies biliaires et qu'il expliquait par une anomalie singulière dans la destruction des pigments sanguins.

Mais c'est à M. Chauffard que revient l'honneur d'avoir le premier rapporté les premiers cas d'ictère s'accompagnant de fragilité globulaire, puis d'avoir le premier exposé la pathogénie de cet ictère subordonné à la fragilité globulaire, alors qu'en effet les travaux de MM. Vaquez et Ribierre semblaient avoir établi l'augmentation de la résistance globulaire au cours de tout ictère. M. Chauffard, en 1902, constate que certains ictères congénitaux acholuriques s'accompagnaient d'une hyporésistance manifeste des hématies.

Peu après Widal et Abrami montraient à côté de l'ictère hémolytique congénital de Chauffard, l'existence d'un ictère hémolytique acquis, relevant des causes les plus diverses. Puis ils introduisent bientôt en hématologie une nouvelle technique des plus précieuses pour déterminer la résistance globulaire en imaginant le procédé dit des hématies déplasmatisées.

Bientôt les auteurs découvrent à côté de l'hyporésistance globulaire de nouveaux stigmates hématologiques qui viennent compléter le syndrome. Chauffard et Fiessinger mettent en évidence la présence d'hématies granuleuses, dont la recherche est bientôt rendue plus

facile et plus sûre par le procédé de la coloration vitale de Widal et Abrami.

Depuis les observations des ictères hémolytiques congénitaux ou acquis deviennent fréquentes et deux thèses récentes, celles de MM. Chalier de Lyon et Brulé, de Paris renferment une mise au point complète de la question.

Plus récemment, Leuret, Sabrazès et Leuret, Voroy et Bué étudient l'ictère hémolytique des nouveau-nés.

L'anatomie pathologique se précise grâce aux travaux de Vaquez, Aubertin et Giroux, Œtinger et Fiessinger, Gaudy et Bulé.

Il en est de même de l'étiologie qui peu à peu se précise et laisse une place de plus en plus restreinte aux ictères hémolytiques primitifs.

Tandis que les observations de M. Sacquepée et de M. Chauffard établissent l'existence d'ictères hémolytiques paludéens et que M. Darrée publie un cas d'ictère par ankylostomiase, les travaux de MM. Widal et Abrami, Widal et Joltrain établissent l'existence d'ictères hémolytiques au cours d'états anémiques et ceux de M. Castaigne précisent les rapports possibles de ces ictères avec la cirrhose du foie.

III. — Quant aux ictères hémolytiques syphilitiques c'est à MM. Gaucher et Giroux que revient l'honneur des premières observations ; ils les signalent dans une note préliminaire parue dans les *Annales des maladies vénériennes* en juillet 1909 ; puis ils rapportent 2 observations dans ces mêmes *Annales* en avril 1910 et 2 autres

à la séance de l'*Académie de Médecine* le 28 mars 1911.

Entre temps, MM. de Beurmann, Bith et Cain en publient également une observation à la *Société médicale des hôpitaux*, décembre 1910.

RECHERCHE DE LA FRAGILITÉ GLOBULAIRE

Nous indiquerons rapidement quels sont les procédés qui nous ont servi à rechercher la fragilité globulaire, dans l'ictère hémolytique syphilitique.

Nous avons étudié la résistance globulaire : soit en agissant sur le sang total, soit en agissant sur les globules séparés de leur plasma.

I. — Recherche de la résistance globulaire sur le sang total.

Dans nos recherches de la résistance globulaire, sur le sang total, nous avons employé le procédé de Hamburger, modifié par MM. Vaquez et Ribierre.

La recherche de la résistance globulaire est basée sur la mise des globules rouges au contact de solutions salines, de moins en moins riches en Na LC, de plus en plus hypotoniques.

Normalement, c'est lorsque la teneur de la solution n'est plus que 0 gr. 44 de NaCL pour 100 grammes d'eau, que l'hémoglobine commence à diffuser des hématies et colore en jaune la solution. Mais dans les ictères hémo-

lytiques, étant donné la fragilité toute particulière des globules, il nous a fallu employer, pour pouvoir noter le début de l'hémolyse, des solutions beaucoup plus riches, et en pratique nous nous sommes servis presque constamment de solutions à 7 p. 1000, (1) 8 p. 1000 et souvent même à 9 p. 1000.

Technique. — Placer une ou plusieurs séries de douze petites tubes de verre, maintenus sur des porte-tubes à douze places.

Se servir de deux pipettes jumelles soufflées en boule à leur partie moyenne.

Pour préparer dans chacun des petits tubes des solutions de NaCl du titre progressivement décroissant, — on ajoute un nombre progressivement croissant de gouttes d'eau distillée — et on enlève un nombre progressivement décroissant de gouttes de la solution saline.

De sorte que, partant d'une solution saline contenant 0,70 p. 100 de NaCl, nous laissions tomber dans le premier tube 2 gouttes d'eau distillée — puis 68 gouttes de la solution saline —; puis dans le deuxième tube 4 gouttes d'eau distillée puis 66 gouttes de la solution, et ainsi de suite, de sorte que, la quantité totale de liquide contenue dans chaque tube restant la même, la teneur en NaCl se trouvait progressivement décroissante, diminuant de 2 centièmes dans chaque tube.

Il est très important en pratique de répartir dans les

(1) Pour la préparation de la solution saline, avoir soin de se servir de Na Cl chimiquement pur, soigneusement séché par un chauffage prolongé, et très exactement pesé.

tubes, d'abord l'eau distillée et ensuite le NaCl. Si on adopte l'ordre inverse, l'eau distillée, moins dense, ne se mélange pas intimement à la solution chlorurée et c'est là une cause d'erreur importante.

Dans la pratique courante, pour faciliter nos recherches et en accroître la rapidité, nous nous servons d'une solution dosée à 0, 80 p. 100 et nous partons d'un premier tube ne contenant que 19 gouttes de cette solution et une goutte d'eau distillée. Dans chacun des tubes suivants nous diminuons progressivement d'une goutte la solution saline et nous ajoutons un nombre de gouttes d'eau distillées équivalent à celui des gouttes supprimées, de façon à avoir toujours un total de 20 gouttes.

Il est évident que dans le premier de nos tubes, le taux de la solution sera de 1/25 ou 4/100 de fois moins fort que dans la solution initiale, soit 0, 76 p. 100; et ainsi de suite par les autres tubes, le taux diminuant chaque fois de 4/100^{e} —; dans le 2^{e}, il sera de 0, 72 p. 100, dans la 3^{e} de 0,68 p. 100, etc... suivant une progression arithmétique dont la raison est moins 4.

Pour connaître le taux de la solution d'un tube, il suffira de multiplier par 4 le nombre des gouttes de solution saline qu'il contient. Ainsi le tube 5 qui contient 15 gouttes de la solution est au taux de 0, 60 p. 100.

Les solutions salines étant ainsi préparées, il reste à y répartir le sang à examiner.

Pour recueillir le sang, nous avons préféré à la piqûre du doigt, la ponction de la veine du coude. Nous nous servions d'une aiguille munie d'un petit tube de

caoutchouc, et le sang était aspiré par une pipette à la sortie de ce tube.

Les petits tubes contenant les solutions salines ayant été avec leur porte-tube apportés au lit du malade, le sang aspiré dans la pipette y est rapidement réparti; une goutte de sang étant tombée dans chaque tube, on les agite immédiatement avec force. — Il ne reste plus qu'à centrifuger pour pouvoir juger de la diffusion de l'hémoglobine.

L'hémolyse est presque immédiate, et on peut centrifuger au bout de quelques minutes; d'ailleurs on jouit d'une assez grande latitude, car le contact prolongé des globules et de la solution saline ne semble pas modifier les résultats de l'expérience. Une centrifugation de 2 minutes est généralement suffisante, pour rassembler tous les globules rouges au fond des tubes.

Normalement, on voit apparaître une légère teinte jaune dans les tubes qui contiennent entre 48 et 42 gouttes de la solution saline, et si le premier tube teinté en jaune contient par exemple *46 gouttes*, on dit que l'hémolyse *initiale* apparaît à 0,46 p. 100 de Na Cl.

Rapidement la teinte passe au rose et on dit alors que l'hémolyse *intense* apparaît à 0,42.

Dans les tubes suivants, la coloration passe au rouge cérise, et le culot de centrifugation finit par disparaître; on dit alors qu'il y a hémolyse totale.

Dans les ictères hémolytiques syphiliques, la fragilité globulaire augmentant, nous verrons que l'hémolyse débutera souvent pour des solutions de 0,60, 0,70, et même parfois pour des solutions plus fortes ce qui oblige, dans certains cas, à recourir à des solutions à 9 p. 1000. Nous reprendrons d'ailleurs ces résultats à l'étude de la symptomatologie.

II. — Procédé des hématies déplasmatisées.

Dans nos recherches sur les ictères hémolytiques syphilitiques, nous avons eu recours également au procédé préconisé par MM. Widal et Abrami et nous avons recherché la résistance globulaire des hématies séparées du plasma.

Technique. — Le sang du malade à examiner est recueilli par ponction de la veine du coude et reçu dans une solution anticoagulante (1).

La quantité de sang suffisante pour cette recherche est de 10 centimètres cubes.

La quantité de solution anticoagulante à employer est environ la cinquième partie de la quantité de sang que l'on veut recueillir.

Les globules sont alors séparés du plasma par une centrifugation prolongée; ils se rassemblent au fond du

(1) Nous avons employé la solution suivante :

Oxalate de potasse.....	0 gr. 28	$\Delta = -0,62$
Na Cl	0 gr. 80	
H^2O.....	100 gr.	

tube en un culot plus ou moins volumineux, et c'est là qu'on les aspire, sans même décanter le plasma surnageant.

Pour cela, il suffit de boucher hermétiquement, avec le doigt, la partie supérieure de la pipette, de sorte que la couche de plasma est traversée sans que le plasma monte dans la pipette. Lorsque la pipette est arrivée au fond du tube, en plein culot globulaire, on commence à aspirer.

Il suffit, par la suite, de laisser tomber une goutte de ces hématies dans chacun des petits tubes où les solutions salines sont préparées, comme précédemment.

Cette méthode permet de mettre plus facilement en évidence la fragilité globulaire ; il semble, en effet, que les hématies séparées de leur plasma soient plus sensibles à l'action des solutions hypotoniques et en particulier dans les ictères hémolytiques syphilitiques ; cette méthode nous a permis de découvrir des troubles hémolytiques légers qui seraient passés inaperçus par la méthode d'examen du sang total.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Publiée par MM. Gaucher et Giroux dans les *Annales des maladies vénériennes*, 1910.)

Ch. J., 22 ans, ménagère, entre le 7 octobre 1908 à la clinique des maladies cutanées et syphilitiques de l'hôpital Saint-Louis pour des accidents vulvaires douloureux dont le début remonte à huit jours environ. L'examen de la malade montre, sur la petite lèvre gauche, des syphilides papulo-érosives et, à la fourchette, une petite ulcération de la dimension d'une pièce de cinquante centimes, ulcération rouge, profonde, à contours irréguliers, à fond anfractueux et suintant.

Les ganglions inguinaux sont augmentés de volume sans être douloureux. Pas d'accidents cutanés ou buccaux.

La malade est mise au traitement par les injections de benzoate de mercure, mais elle sort sur sa demande le 20 octobre 1908, sans être guérie.

Elle revient à la clinique le 2 novembre 1908, avec des syphilides papulo-hypertrophiques végétantes de la région anale.

Examinée plus complètement pendant ce deuxième séjour, on trouve, dans ses antécédents personnels, une fièvre

typhoïde à 18 ans, une rougeole à 8 ans. Pas d'enfants, pas de fausses couches.

Au point de vue héréditaire, la malade ne peut fournir aucun renseignement, ayant été, à sa naissance placée aux enfants assistés.

Ce qui attire surtout l'attention, c'est l'aspect général : les conjonctives sont subictériques, les lèvres décolorées. Cette teinte jaune serait apparue il y a environ deux mois et aurait persisté depuis cette époque sans modifications appréciables. Jamais, depuis son début, la malade n'aurait présenté de prurit.

Le foie, sur la ligne mamelonnaire, présente une hauteur de dix centimètres; il ne déborde pas les fausses côtes.

La rate, augmentée de volume, présente une matité verticale de douze centimètres et une matité transversale de huit centimètres.

Le cœur est normal; le pouls, régulier et bien frappé, donne 88 pulsations à la minute.

Les urines, foncées et riches en urobiline, ne contiennent ni pigments normaux, ni sucre, ni albumine. Le rapport azoturique est à 79, 6.

Pas de décoloration des selles.

A son entrée, la malade est mise au régime lacté et au traitement par les injections quotidiennes de benzoate de mercure.

Elle sort le 24 janvier 1909 complètement guérie, ne présentant plus ni accidents syphilitiques, ni ictère.

Recherches hématologiques. — Sang du 4 novembre 1908.

La coagulation est normale; le sérum, un peu jaunâtre, renferme de l'urobiline et des traces de pigments biliaires.

Numération :

Globules rouges...	3.000.000	
Globules blancs....	8.000	
Hémoglobine.....	50	à l'appareil de Gowers

Résistance globulaire. — Pour le sang total, par le procédé de MM. Vaquez et Ribierre, en partant d'une solution de NaCl à 8 p. 1.000, on trouve :

Hémolyse faible à 52
Hémolyse forte à 48
Hémolyse totale à 36

Par le procédé des hématies déplasmatisées de MM. Widal, Abrami et Brulé (sang recueilli dans une solution anticoagulante isotonique, puis centrifugé et lavé), on note :

Hémolyse légère à 60
Hémolyse nette à 56
Hémolyse forte à 48
Hémolyse totale à 44

Hématies granuleuses. — L'examen du sang, en coloration vitale par le procédé de M. Widal (sang recueilli dans un mélange isotonique d'oxalate de potasse et de sérum et coloré par quelques gouttes de bleu polychrome d'Unna), montre 10 à 12 0/0 d'hématies granuleuses avec les caractères qui leur ont été décrits par M. Chauffard. Pas d'hématies ponctuées. Polychromatophilie de la majorité des hématies granuleuses.

Equilibre leucocytaire. — Globules blancs, 8.000 par millim. cube (coloration par l'hématéine-éosine, par le triacide d'Erlich, par le bleu polychrome d'Unna).

Polynucléaires neutrophiles.....	68 0/0
Mononucléaires	25 0/0
Lymphocites.....	5 0/0
Polynucléaires éosinophiles.....	2 0/0
Polynucléaires basophiles.....	0,5 0/0
Formes de passage.....	1,5 0/0

Pas de myélocytes, pas d'hématies nucléées. Anisocytose et poïkylocytose peu marquées.

Auto-agglutination des hématies. — Les hématies de la

malade s'agglutinent dans son sérum en quelques minutes, mais la pellicule formée est peu adhérente et se détache facilement par les secousses imprimées au verre de montre. Nous avons observé le même phénomène chez un malade pris comme témoin et atteint d'ictère secondaire du type catarrhal, avec augmentation de la résistance globulaire.

A sa sortie de l'hôpital la malade ne présentait plus d'ictère et la résistance globulaire recherchée la veille de son départ débutait à 44, tant par le procédé du sang total que par celui des hématies déplasmatisées.

En résumé, il s'agit d'une malade qui présentait en pleine période secondaire de la syphilis du subictère une splénomégalie moyenne d'une part, une anémie légère, une fragilité globulaire évidente, 10 à 12 p. 100 d'hématies granuleuses avec polychromotophilie et et auto-agglutination des hématies, d'autre part, et chez qui l'ictère et l'hypoglolubie ont rétrocédé en 4 mois environ.

OBSERVATION II

(Publiée par MM. Gaucher et Giroux dans les *Annales des maladies vénériennes*, 1910).

B... Eugénie, 22 ans, cuisinière, entre à la clinique des maladies cutanées et syphilitiques le 11 novembre 1908.

Elle vient à l'hôpital pour des lésions disséminées sur tout le corps et dont le début remonte au 15 août. Antérieurement, elle aurait présenté, à une date qu'elle ne peut préciser, un accident vulvaire traité par le nitrate d'argent.

A son entrée, la malade présente sur tout le corps des lésions périfolliculaires acnéiformes. Discrètes à la région dorsale, les lésions sont croûteuses sur les cuisses et les

jambes. On note des papules plantaires bilatérales et, à la face palmaire de la main droite, les papules sont cuivrées et squameuses et d'apparence nettement syphilitique. Pas d'accidents vulvaires. Pas d'adénopathie inguinale.

Ces accidents ont déjà été traités à l'hôpital Broussais par quatre piqûres d'huile grise, dont la dernière fut faite le 3 novembre.

Le lendemain de son entrée, apparaissent quelques nouveaux éléments dans la région naso-labiale, surtout à gauche. Ces éléments débutent par une infiltration péripilaire très limitée, papuleuse, de coloration légèrement cuivrée. Ultérieurement apparaît, au sommet de ces papules, une croûtelle, au-dessous de laquelle on trouve un liquide séreux.

Rien de particulier dans les antécédents; trois frères et une sœur en bonne santé. Pas d'enfants, pas de fausses couches. Grossesse de sept mois. Rien de particulier dans les viscères.

15 novembre. — Aucune modification appréciable des lésions cutanées.

Examen des urines :

Volume des 24 heures : 900 centimètres cubes.
Densité à + 15° : 1018.
Albumine : traces nettes (non dosables).
Rapport azoturique : 84,9 0/0.

La malade est mise au traitement par les piqûres de benzoate de mercure.

1o décembre . — L'éruption cutanée est toujours en évolution dans le sillon naso-labial. Sur la lèvre supérieure et le menton, se trouve une série de nouveaux éléments papuleux à base rouge, à sommet légèrement acuminé et blanchâtre, présentant à gauche une disposition circinée.

13 décembre. — La malade ne sent plus les mouvements du fœtus, les bruits cardiaques cessent d'être perceptibles

Envoyée à la clinique Tarnier, elle accouche le soir même d'un enfant mort depuis plusieurs jours.

Depuis l'accouchement, les urines ont toujours été albumineuses.

3 février 1909. — La malade revient à la clinique; il n'existe plus d'éléments en activité, mais seulement des taches brunes fortement pigmentées à la place des accidents anciens, surtout dans les régions dorsale et lombaire. Les urines sont albumineuses : 1 gr. au tube d'Esbach.

11 février. — *Examen des urines* :

Volume : 1.100 centimètres cubes.
Albumine par litre : 0 gr. 640.
Uroboline : en forte proportion.
Rapport azoturique : 73,8 0/0.

18 février. — On note une teinte subictérique des conjonctives, les urines sont foncées, les selles non décolorées. La rate est augmentée de volume; le pouls, bien frappé et régulier, bat 70 fois à la minute.

19 février. — Les symptômes restent identiques, mais l'exploration de la rate montre une hypertrophie notable : sa matité atteint 15 centimètres sur une ligne verticale et 13 centimètres sur une ligne horizontale.

Le pouls est à 72.

Examen des urines :

Volume des 24 heures : 800 centim. cubes.
Urobiline : en proportion élevée.
Pigments : en faible proportion.
Rapport azoturique : 75,3 0/0.

23 février. — Le subictère est plus intense, les téguments sont nettement jaunes; les urines sont hautes en couleur. Pas de phénomènes d'intoxication biliaire, ni prurit, ni bradycardie. Pouls à 76.

Pas de phénomènes généraux. Température normale.

Coïncidant avec cet ictère, on note une anémie légère, avec décoloration des lèvres et des muqueuses.

27 février. — L'ictère diminue, mais les urines conservent leur coloration foncée. Le pouls est à 72, la température normale.

La rate conserve les mêmes dimensions.

1er mars. — L'ictère paraît progressivement, les urines augmentent et deviennent plus claires. La rate diminue de volume, 9 centim. 1/2 de hauteur sur 8 de largeur

Le sérum sanguin, légèrement jaunâtre, renferme une forte proportion d'urobiline et des traces de pigments normaux (petit anneau bleu par la méthode de Gilbert Herscher). Cet examen a été fait par le Dr Desmoulière, chef du laboratoire de chimie.

4 mars. — La teinte subictérique est à peu près disparue ; il ne persiste plus qu'une anémie légère avec décoloration des muqueuses. Pouls à 76. La rate diminue de volume, présente une matité verticale de 8 centimètres, une matité transversale de 6 centimètres.

9 mars. — Avec la disparition de l'ictère coïncide une poussée nouvelle d'accidents absolument analogues à ceux du début. Les lésions cutanées sont généralisées, mais plus confluentes à la face interne des cuisses

Au coude droit, on note quelques accidents papulo-squameux à disposition circinée. Sur l'avant-bras du même côté, existent des lésions à tous les stades de leur évolution. Le début de ces manifestations se fait par une petite papule, un peu brillante, légèrement surélevée et d'une teinte jaune cuivrée. Cette papule s'étend, rougit, évolue sans aucune douleur spontanée ou provoquée, malgré son aspect inflammatoire. Bientôt, à son sommet apparaît une croûtelle, au-dessous de laquelle se trouve un liquide séreux.

Les lésions conservent ces caractères pendant plusieurs jours, puis disparaissent progressivement, laissant à leur

place une tache brune, non déprimée et plus fortement pigmentée au centre qu'à la périphérie.

18 mars. — Apparition de nouveaux éléments sur les membres, à la face antérieure du thorax et sur le front.

La rate n'est plus perceptible à la percussion. Le pouls est à 72. Pas de phénomènes généraux.

20 mars. — Le malade prend la grippe, courbature, toux, céphalée orbitaire, coryza, température 38°4.

29 mars. — Quelques rares éléments apparaissent encore pendant que les accidents anciens sont en voie de disparition. A la face antéro-interne de la cuisse gauche, on note un semis de petits éléments péripilaires, papuleux, rudes au toucher, dont l'évolution est restée incomplète.

Parmi ces éléments avortés, s'observent d'autres lésions papulo-squameuses, de coloration rouge-brun et entourées d'une collerette épidermique.

Le même aspect se retrouve sur les jambes, le tronc et les membres supérieurs. Au tronc, les accidents sont particulièrement confluents dans les régions lombo-sacrée et sous-mammaire, et certains d'entre eux, par leur disposition circinée et leur coloration cuivrée, présentent nettement les caractères des manifestations syphilitiques secondaires.

Recherches de laboratoire. — La recherche du tréponème dans la sérosité d'un vésicatoire et dans une biopsie a été négative.

Sang du 2 mars 1909. — L'examen du sang a été fait au moment où l'ictère était presque entièrement disparu.

Hémoglobine. — 60 à l'appareil de Gowers.

Globules rouges. — 3.400.000.

Globules blancs. — 9.600.

Hématies granuleuses. — 8 à 10 0/0 avec les caractères décrits par MM. Chauffard et Fiessinger, pas d'hématies ponctuées. Polychromatophilie des hématies granuleuses.

Résistance globulaire. — Procédé de MM. Vaquez et Ribierre, en partant d'une solution de NaCl à 7 0/00.

L'hémolyse débute à 49.
L'hémolyse est totale à 31, 5.

Procédé de MM. Widal, Abrami et Brulé :

L'hémolyse débute à 52.
L'hémolyse forte à 45,5.
L'hémolyse est totale à 35.

Equilibre leucocytaire du 29 février. — Coloration par l'hématéine-éosine, par le bleu polychrome et le triacide d'Erlich.

Hématéine-éosine		Triacide d'Erlich	
Polyn. neutrophiles .	59	Polyn. neutrophiles .	58
Mononucléaires . . .	29	Mononucléaires . . .	27
Lymphocytes.	5	Lymphocytes, ...	10
Formes de passage. .	4	Polyn. éosinophyles .	1,5
Polyn. éosinophiles .	2	Formes de passage. .	4

Equilibre leucocytaire du 2 mars :

Polynucléaires neutrophyles	58
Mononucléaires	30
Lymphocytes	5
Polynucléaires éosinophiles	2,5
Formes de passage	4
Polynucléaires basophiles	0,75
Myélonucléaires neutrophiles. . . .	0,25

Anisocytose, poïkilocytose et polychromatophilie.

L'autoagglutination des hématies et les essais sur le sérum n'ont pas été faits.

En un mot, nous sommes en présence d'un subictère, sans décoloration des matières fécales, sans cholurie, sans phénomènes d'intoxication biliaire, d'une grosse

rate et du côté du sang d'une anémie légère (3. 400.000) d'une hyporésistance globulaire nette avec le sang total, plus marquée avec les hématies déplasmatisées et 8 à 10 p. 100 d'hématies granuleuses et des symptômes de régénération sanguine.

OBSERVATION III

(Publiée par MM. Gaucher et Giroux dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 28 mars 1911)

Georges B..., dix-neuf ans, boulanger, entre le 3 novembre 1910, dans notre service, salle Saint-Louis, n° 21 ; il présente à son entrée une kérato-conjonctivite phlycténulaire et des accidents secondaires disséminés et tenaces. Le malade a contracté la syphilis dans les premiers jours de juillet et a présenté, au début du mois d'août, trois chancres du fourreau de la verge. Ces chancres ont persisté pendant un mois et demi, laissant à leur suite des cicatrices blanches au centre et fortement pigmentées à la périphérie. Ils ont été suivis d'une roséole maculeuse et rapidement de syphilides papulo-squameuses, rares sur le corps, mais presque confluentes à la face. Avant d'entrer dans notre service, le malade a été traité à deux reprises dans le service de M. Brocq par deux séries de biiodure d'hydrargyre, l'une de 25, l'autre de 20 injections.

A son entrée, le malade présente, en même temps qu'une congestion intense bilatérale des conjonctives, de petites ulcérations punctiformes de la cornée. Sur la face, on note des lésions papulo-squameuses multiples, siégeant sur le menton, les joues, les ailes du nez, les sillons nasogéniens; on note également des syphilides croûteuses de la cloison nasale et des lésions papulo-squameuses de l'avant-bras gauche et de la région deltoïdienne du même côté. Au cou, dans la gouttière carotidienne et dans le creux sus-clavi-

culaire, on sent de nombreux ganglions petits, mobiles et indolents.

Dès son entrée, le malade est mis aux injections quotidiennes de benzoate de mercure ; les accidents oculaires sont traités par l'application de sangsues à la tempe et par des instillations d'atropine et d'argyrol. La kérato-conjonctivite cède rapidement au traitement local et général, tandis que les accidents cutanés persistent sans modification appréciable.

13 novembre. — Les syphilides ne sont pas modifiées ; mais cependant aucune manifestation nouvelle n'est apparue. En outre, on note l'existence d'une teinte subictérique des conjonctives sans aucun phénomène concomitant: le malade ne présente aucune réaction fébrile, pas de malaise général, pas de troubles gastro-intestinaux. Simultanément on constate une légère pâleur de la face, avec décoloration de la muqueuse des lèvres et de la conjonctive palpébrale. Les urines sont abondantes et hautes en couleur. Le malade est mis au régime lacté.

15 novembre. — L'ictère s'est accentué ; les téguments ont une teinte jaune citron, les conjonctives sont franchement ictériques. Les urines sont abondantes, atteignent 3.850 et conservent leur coloration jaune foncé tirant sur le rouge. L'ictère ne s'accompagne d'aucun trouble digestif, la langue n'est pas saburrale, les digestions sont normales, les selles ne sont pas décolorées. L'examen ne révèle aucun phénomène d'intoxication biliaire ; il n'existe ni prurit, ni bradycardie. Le foie, de volume normal, ne déborne pas les fausses côtes et l'exploration n'est nullement douloureuse. La rate est légèrement augmentée de volume, sa matité transversale est de 9 centimètres, sa matité verticale de 8 centimètres. L'examen du cœur est négatif; il n'existe aucune modification de son rythme, aucun bruit surajouté. Le pouls, régulier et bien frappé, bat 70 fois à la minute. Rien de particulier dans les autres viscères.

16 et 17 novembre.—Les mêmes symptômes persistent, le pouls bat 72 fois à la minute, le malade étant au repos et couché; les dimensions de la rate restent les mêmes; les accidents cutanés ne s'améliorent pas par le traitement.

22 novembre. — La teinte ictérique des conjonctives s'est beaucoup atténuée, la rate est à peine perceptible; le pouls est à 100, le malade étant debout. Pas de prurit.

25 novembre. — Le malade quitte l'hôpital complètement guéri de son ictère, mais sans que les accidents cutanés aient entièrement disparu.

10 décembre. — Huit jours après sa sortie du service, les syphilides cutanées subissent une nouvelle poussée et obligent le malade à reprendre le traitement, après une suspension de huit jours. On note des syphilides croûteuses du cuir chevelu et une tuméfaction du testicule et de l'épididyme droits, qui sont augmentés de volume, durs et douloureux.

12 décembre. — Apparition de nouvelles syphilides papulo-squameuses sur les membres inférieurs.

26 décembre. — Malgré le traitement, de nouveaux accidents apparaissent, pendant que les lésions anciennes s'accentuent et s'étendent. Le menton, le nez, les paupières, les joues, le conduit auditif externe, le front sont couverts de larges syphilides papulo-squameuses. Sur la verge apparaissent des accidents de même nature sur la cicatrice des chancres.

9 janvier 1911. — La persistance et la ténacité des accidents obligent le malade à entrer une seconde fois à l'hôpital. Sous l'influence du traitement mixte, mercuriel et ioduré, les accidents régressent rapidement,

Recherches de laboratoire (par M. Giroux).

Examen des urines. — 15 novembre.

Volume.....	3850
Albumine.....	traces non dosables.

Pigments biliaires.. présence en faible proportion.
Urobiline..... présence en forte proportion.

Les pigments biliaires ont été recherchés par le procédé de Grimbert.

Examen du sérum. — Le sérum présente une coloration supérieure à la normale avec une fluorescence verte très nette; on y trouve la présence des pigments biliaires et de l'urobiline. La recherche des pigments biliaires dans le sérum sanguin a été faite par la méthode de Gilbert, Herscher et Posternak; il a été obtenu, dans ces conditions, un anneau fin de coloration bleuâtre avec reflets verdâtres.

L'urobiline a été recherchée et caractérisée dans l'urine et le sérum par l'examen spectroscopique et la fluorescence en présence des sels de zinc.

Examen du sang. — 17 novembre.

Hémoglobine (Talqvist) : 80.

Coagulation normale, caillot rétractile.

Numération :

Globules rouges.....	3.900.000
Globules blancs.....	9.000

Equilibre leucocytaire. — Coloration par l'hématéine-éosine.

Polynucléaires neutrophiles.....	60	p. 100
Polynucléaires éosinophiles.....	4	—
Moyens mononucléaires	17	—
Lymphocytes.....	4	—
Grands mononucléaires.....	5	—
Formes de passage.....	10	—
Polynucléaires basophiles.....	0,4	—

Coloration par le triacide d'Ehrlich.

Polynucléaires neutrophiles.....	56	p. 100
Polinucléaires éosinophiles	4	—
Moyens mononucléaires.....	21	—

Lymphocytes	5 p. 100
Grands mononucléaires	6 —
Formes de passage	8 —

Anisocytose légère, pas de poïkilocytose.

Résistance globulaire. — Procédé du sang total. (Méthode de MM. Vaquez et Ribierre).

Début de l'hémolyse	à 52
Hémolyse nette	à 48
Hémolyse forte	à 44

Procédé des hématies déplasmatisées. (Méthode de MM. Widal, Abrami et Brulé).

Début de l'hémolyse	à 60
Hémolyse légère	à 56
Hémolyse forte	à 48

Hématies granuleuses. — 12 p. 100 d'hématies granuleuses basophiles avec un certain nombre de globules basophiles non granuleux. Une autre numération, pratiquée le 15 novembre, avait donné 8 à 10 p. 100 des mêmes éléments.

Auto-agglutination des hématies. — Le mélange du sérum et des globules du malade s'accompagne rapidement de la formation d'un précipité rouge brique qui tombe au fond du verre de montre. La pellicule, ainsi formée, est peu adhérente et, même, après une heure de contact, les secousses la détachent facilement.

Auto-hémolysines. — Vingt gouttes du sérum du malade sont mélangées à une goutte de ses globules. Le mélange est mis à l'étuve à 37 degrés et après deux heures, il n'existe pas d'hémolyse.

Iso-hémolysines. — La même expérience, répétée avec le sérum du malade et des globules étrangers, reste également négative. Le sérum du malade ne présente donc aucune propriété hémolysante, tant pour ses propres globules que pour

les globules étrangers; il ne renferme pas d'hémolysines.

Epreuve de Donath et Landsteiner. — Après un séjour de vingt-quatre heures à la glacière, puis de deux heures à l'étuve à 37 degrés, le mélange sérum-globules du malade ne présente pas d'hémolyse; le résultat est également négatif avec les globules étrangers.

Examen du sang, — 12 décembre.

Hémoglobine (Talqvist) 80-90.

Numération :

Globules rouges.....	4.200.000
Globules blancs.....	8.000

Equilibre leucocytaire. — Coloration par l'hématéine-éosine.

Polynucléaires neutrophiles.....	59	p. 100
Polynucléaires éosinophiles.....	4	—
Grands mononucléaires.....	12	—
Moyens mononucléaires	11	—
Lymphocytes.....	5	—
Formes de passage.....	9	—

Coloration par le triacide d'Ehrlich.

Polynucléaires neutrophiles.....	54	p. 100
Polynucléaires éosinophiles.....	4	—
Grands mononucléaires.....	14	—
Moyens mononucléaires.	13	—
Lymphocytes.....	7	—
Formes de passage.....	9	—

Résistance globulaire, 12 décembre. — La recherche de la résistance globulaire par le procédé du sang total et par celui des hématies déplasmatisées montre, dans les deux cas, un début d'hémolyse à 44, une hémolyse nette à 40, une hémolyse forte à 36.

En résumé, chez un syphilitique secondaire, ictère fugace, qui, ayant débuté le 13 novembre, est déjà très atténué le 22; diminution de la résistance globulaire qui persiste un peu plus longtemps, hématies granuleuses 12 p. 100, agglutination des hématies positives, réaction de l'auto-hémolysine et de l'iso-hémolysine négatives.

OBSERVATION IV

(Publiée par MM. Gaucher et Giroux dans le *Bull. de l'Académie de médecine*, 28 mars 1911).

Mlle Lucie H..., vingt ans, femme de chambre, entre dans notre service à l'hôpital Saint-Louis, salle Henri IV, n° 31 *bis*, le 6 février 1911. Elle vient pour des accidents vulvaires et surtout pour un prurit à prédominance nocturne, ayant débuté un mois auparavant. La malade a, d'autre part, remarqué que ses yeux ont, depuis huit jours, pris une teinte jaune qui s'est accentuée progressivement.

L'examen montre l'existence de syphilides papulo-hypertrophiques des grandes lèvres, de syphilides érosives vulvaires et anales; on note également une roséole maculeuse généralisée à grands éléments et des lésions de grattage peu accentuées, mais nettement plus accusées en certains points, aux mains, à la face antérieure des poignets et des aisselles. Ces régions sont le siège de papules excoriées, de vésicules à contenu transparent, et, dans les plis interdigitaux, on trouve quelques sillons caractéristiques d'où le sarcopte a pu être isolé.

D'autre part, les téguments présentent une légère teinte jaune généralisée, les conjonctives sont franchement ictériques. Cet ictère est apparu sans phénomènes généraux, sans

troubles digestifs; la malade n'a pas présenté de fièvre; c'est à peine si l'on peut retrouver dans son histoire une légère fatigue pendant les jours qui ont précédé son entrée, et encore cette réaction générale semble plus en rapport avec la poussée secondaire qu'avec l'ictère concomitant.

Dans les antécédents, on ne retrouve aucune maladie antérieure, sauf à seize ans une anémie assez intense avec pâleur et fatigue générale, ayant nécessité un repos absolu pendant quatre mois et un traitement ferrugineux prolongé. On note, en outre, des troubles anciens de dyspepsie atonique : lenteur des digestions, somnolence et bouffées congestives après le repas, etc. Les antécédents héréditaires ne comportent aucun détail intéressant; le père, alcoolique, est mort à cinquante-deux ans; la mère est bien portante; trois sœurs et un frère sont en bonne santé, un frère est mort à vingt-trois ans de méningite.

Pas d'ictères dans la famille.

Dès son entrée, la malade est mise au régime lacté.

8 février. — Les mêmes symptômes persistent; la température, normale, est à 37°2 le matin; les urines, jaune foncé, atteignent un litre; les selles ne sont pas décolorées.

9 février. — Urines 1 litre, température normale, pouls à 72, la malade étant au repos et couchée.

10 février. — Urines 750 grammes, température normale. Pouls à 68.

11 février. — L'ictère persiste avec les mêmes caractères; les urines atteignent 1 litre, leur coloration est d'un jaune tirant sur le rouge; il n'existe aucun phénomène d'intoxication biliaire. Le foie, normal, ne déborde pas les fausses côtes et l'exploration n'éveille aucune sensibilité anormale. La rate est augmentée de volume et la percussion donne une matité verticale de 9 centimètres et une matité transversale de 10 centimètres Le cœur bat dans le cinquième espace un peu en dedans du mamelon; sa matité est normale; on entend à l'auscultation un souffle apexien inconstant, doux, méso-sys-

tolique. Le pouls, régulier et bien frappé, bat 80 fois à la minute La langue n'est pas saburrale: il n'existe aucun trouble digestif, sauf une légère constipation. Les selles ne sont pas décolorées.

Les jours suivants, les mêmes phénomènes persistent.

Recherches de laboratoire (par M. Giroux) :

Examen des urines. — Urines du 10 février. L'urobiline existe en forte proportion ; une première recherche des pigments normaux sur 10 centimètres cubes d'urine ayant donné un résultat douteux, l'expérience a été recommencée sur 100 centimètres cubes ; elle a permis de constater des pigments en très faible proportion ; la recherche des acides biliaires a été négative.

Urines du 20 février 1911. Volume, 1300.

	par litre.	volume total.
Albumine	traces infinitésimales.	
Azote de l'urée	10 gr. 517	13 gr. 672
Azote total	12 gr. 910	16 gr. 523
AzH^3 (en azote)	0 gr. 592	0 gr. 769
Urée	22 gr. 570	29 gr. 341
Rapport azoturique	82.70	»
Rapport azote ammoniacal-azote total	4.6	»
Pigments biliaires	néant.	»
Acides biliaires	néant.	»
Urobiline	en forte proportion	»

Examen du sang. — La coagulation se fait normalement et le caillot se rétracte, en laissant exsuder un sérum d'une coloration nettement supérieure à la normale et dans lequel on a pu déceler des pigments normaux en faible proportion et une fluorescence verte très nette en présence des sels de zinc.

Hémoglobine (Talqvist) : 80 p. 100.
Numération : Sang du 8 février :

Globules rouges.....	3.920.000
Globules blancs.....	6.000

Équilibre leucocytaire. — Sang coloré par l'hématéine-éosine.

Polynucléaires neutrophiles....	55 p. 100
Polynucléaires éosinophiles....	4 —
Grands mononucléaires.....	7 —
Moyens mononucléaires.....	16 —
Lymphocytes.....	7 —
Formes de passage.....	11 —

Sang coloré par le triacide d'Ehrlich.

Polynucléaires neutrophiles....	58 p. 100
Polynucléaires éosinophiles....	4 —
Grands mononucléaires.....	8 —
Moyens mononucléaires.....	15 —
Lymphocytes.....	8 —
Formes de passage.....	7 —

Résistance globulaire. — Le 8 février, par le procédé du sang total de MM. Vaquez et Ribierre, nous obtenons :

Hémolyse légère.....	à 44
Hémolyse nette.....	à 40
Hémolyse forte.....	à 36

Par le procédé des hématies déplasmatisées de MM. Widal, Abrami et Brulé, nous trouvons des résultats identiques :

Hémolyse légère.....	à 44
Hémolyse nette.....	à 40
Hémolyse forte.....	à 36

Le 10 mars, par le procédé des hématies déplasmatisées, nous obtenons chez la malade et deux témoins.

Hémolyse légère.....	à 48
Hémolyse nette.....	à 44
Hémolyse forte.....	à 40

Auto-agglutination des hématies. — Le mélange, dans un verre de montre, d'une goutte des hématies de la malade et de vingt gouttes de son sérum s'accompagne rapidement de la formation d'un précipité rouge brique qui se sédimente : mais la pellicule formée est peu adhérente et ne résiste pas, même après une heure de contact, aux secousses imprimées au verre de montre.

Hématies granuleuses 8 à 10 p. 100. — Ces hématies présentent soit un riche réseau très basophile le plus souvent situé au centre de l'élément, soit des granulations isolées ; un certain nombre d'entre elles sont éclatées et il ne persiste plus que le réseau basophile dans l'intervalle des hématies voisines. Ces éléments, comme l'ont bien montré MM. Widal, Abrami et Brulé, sont polychromatophiles, de volume inégal (macrocytes et microcytes). La polychromatophilie est un caractère qu'on retrouve d'ailleurs sur certaines hématies non granuleuses.

Auto-hémolysines. — Le mélange du sérum de la malade et de ses globules mis à l'étuve à 37 degrés pendant deux heures, s'accompagne d'une hémolyse légère, mais nette, tandis que les mélanges témoins restent intacts sans diffusion de l'hémoglobine dans le sérum qui surnage. L'hémolyse des globules de la malade est relativement rapide et nette après un séjour d'un quart d'heure à l'étuve. L'examen à l'hématoscope de Hénocque négatif chez les témoins montre chez la malade l'absorption de la partie droite du spectre et deux bandes sombres caractéristiques entre le rouge et le vert.

Iso-hémolysines. — Le mélange du sérum de la malade et de globules étrangers s'accompagne, après séjour à l'étuve, d'une hémolyse comparable à celle de l'expérience précédente par sa rapidité et son intensité. Au contraire, les mélanges

de sérum et de globules témoins, de sérums témoins et de globules de la malade ne donnent aucune hémolyse.

Après séjour à l'étuve des sérums plus globules, nous avons recherché la résistance des globules non hémolysés. Cette recherche nous a montré que les globules de la malade commençaient à diffuser très légèrement leur hémoglobine dans une solution de chlorure de sodium à 4 p. 1.000, tandis que les globules témoins hémolysaient nettement à 44 et fortement à 40; il résulte de ces faits que les globules détruits étaient précisément ceux dont la fragilité était le plus marquée aux solutions hypotoniques.

Epreuve de Donath et Landsteiner. — Quatre tubes sont mis à la glacière pendant vingt-quatre heures; le premier renferme un mélange de sérum de la malade et de ses propres globules; le second un mélange de sérum de la malade et de globules étrangers; les deux autres renferment un sérum témoin, auquel on ajoute, dans l'un, des globules témoins et, dans l'autre des globules de la malade. A la sortie de la glacière, les tubes sont mis à l'étuve à 37 degrés pendant deux heures; le sérum témoin n'hémolyse ni ses propres globules ni ceux de la malade; le sérum de cette dernière hémolyse ses propres globules et les globules étrangers. L'hémolyse est absolument comparable à celle qui fut obtenue par le seul séjour à l'étuve et nullement modifiée par l'action préalable du froid.

9 mars. — La malade présente encore une légère teinte subictérique avec pâleur de la peau et des muqueuses. L'examen du sang montre une coagulation normale, avec fluorescence verte très nette du sérum. La recherche des hémolysines donne des résultats qui concordent avec les premières recherches. D'autre part, le sérum, chauffé à 56 degrés pendant une demi-heure, perd son pouvoir hémolytique, mais provoque une agglutination rapide des hématies et surtout des hématies étrangères.

Le culot formé ne peut être émulsionné par les secousse

imprimées au tube; il se résout en grumeaux qui, par le repos, se sédimentent rapidement en laissant surnager un sérum limpide. En réactivant le sérum chauffé par addition de sérum frais, il se produit, après quelques minutes de séjour à l'étuve à 37 degrés, une hémolyse très nette, surtout aux dépens des globules étrangers.

16 mars. — La coagulation est normale, le caillot plus rétractile, qu'au cours des recherches antérieures; le sérum a repris sa coloration normale et perdu sa fluorescence verte. La recherche des hémolysines est négative.

Recherche du tréponème dans le sang. — Chez nos deux malades, nous avons recherché le tréponème dans le sang par la méthode de Ravaud et Ponselle. Nous avons recueilli le sang dans l'eau distillée et traité le caillot par la technique de Levaditi. Dans les deux cas, cette recherche a été négative.

MM. Chauffard, Guy Laroche et Grigaut ont montré que le taux de la cholestérine était normal au cours des ictères hémolytiques congénitaux et acquis, tandis que les ictères hépatiques s'accompagnaient d'hypercholestérinémie. Nous regrettons de n'avoir pu, dans nos deux cas, vérifier ces intéressantes recherches.

En un mot, chez une syphilitique secondaire en pleine roséole, apparaît un ictère passager nettement hémolytique. Mais il n'existe aucune fragilité globulaire et on note ce fait important, ainsi que le font remarquer MM. Gaucher et Giroux, que le sérum de la malade détruit ses propres globules et les globules étrangers; que le pouvoir hémolytique disparaît par chauffage à 56° pour reparaître par addition de sérum frais, en rendant ainsi au sérum chauffé son pouvoir complémentaire. Il s'agit donc d'un ictère sanguin hémolysinique.

OBSERVATION V

(Rapportée à la *Société médicale des hôpitaux*, par MM. DE BEURMANN médecin de l'hôpital Saint-Louis, BITH ET CAIN, internes des hôpitaux (1).

Mlle F.... Thérèse, âgée de *19 ans*, couturière entre le *2 novembre 1910* à l'hôpital Saint-Louis pour une jaunisse et une éruption. Elle a depuis 15 jours environ une roséole syphilitique très confluente de tout le tronc. Ainsi qu'il arrive si souvent chez les femmes, elle n'a aucune notion de l'accident primitif, qui a disparu sans laisser de traces, mais on constate des adénopathies inguinales et sous-maxillaires caractéristiques, des syphilides papulo-squameuses au niveau du cou, des plaques lisses, dépapillées, linguales. Il n'y a ni lésions vulvaires, ni angine, ni céphalée, ni fièvre.

L'ictère est survenu trois semaines environ avant l'entrée de la malade à l'hôpital. Il a atteint en quelques jours la teinte actuelle qui s'est maintenue sans variation. Aucun trouble gastro-intestinal, même léger, aucune infection n'a précédé son apparition. La malade est jaune pour la première fois de sa vie; on ne relève aucun antécédent lithiasique, comme d'ailleurs aucune maladie importante. Ses parents, ses 3 frères sont bien portants; jamais non plus ils n'ont présenté d'ictère.

Mlle F. présente *un ictère* franc, généralisé aux téguments, aux muqueuses, aux conjonctives. Les muqueuses, en outre sont légèrement décolorées. Les urines ne sont pas foncées et ne donnent pas les réactions des pigments biliaires. Les selles ne sont pas décolorées; elles ont leur aspect normal. Il n'existe pas de constipation.

(1) *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 2 décembre 1910.

Le palper du ventre n'est pas douloureux ; il n'y a pas de tympanisme.

La matité hépatique occupe une hauteur de 0 m. 10 sur la ligne mamelonnaire. Elle n'atteint pas en bas le rebord des fausses côtes, le foie n'est donc pas augmenté de volume.

La rate au contraire est volumineuse bien que non perceptible au palper. La matité verticale atteint 0 m. 12 dans la ligne axillaire ; tranversalement elle mesure 0 m. 08.

L'examen du cœur est négatif. Le pouls bat à 80 à la minute. Pas de souffles cardiaques, ni extra-cardiaques. Pas de souffles vasculaires. Aucune lésion pulmonaire. Le système nerveux paraît normal. Il n'y a pas de troubles oculaires. Pas de prurit.

La malade est laissée 4 jours au régime lacté avec eau de Vichy. On lui donne 1 gr. 50 de salicylate de soude par jour et 0 gr. 50 de calomel deux jours de suite.

A partir du 6 novembre, elle n'est plus soumise à un régime alimentaire spécial. On lui fait une injection quotidienne intra-musculaire de 0 gr. 02 de biiodure de mercure en solution acqueuse et on suspend tout autre traitement.

Le 10 novembre, l'ictère est beaucoup moins marqué. La roséole a pâli notablement. Les syphilides cervicales tendent à s'effacer ; les dimensions de la rate n'ont pas changé. Il n'y a aucune modification des selles ni des urines.

Le 18 novembre, l ictère a presque disparu. Il en est de même de la roséole. Des tâches pigmentées marquent la trace des syphilides de la nuque. Les dimensions de la rate sont réduites à 0 m. 06 dans la ligne axillaire et 0. 04 transversalement.

Le 25 novembre, il ne subsiste qu'un léger subictère conjonctival. La rate n'est plus perscептible à la percussion. On constate l'existence de quelques plaques muqueuses vulvaires et anales qui disparaissent 3 jours plus tard après une cautérisation au nitrate d'argent.

Durant toute cette période, le taux des urines s'est maintenu entre 1 et 2 litres. La température est restée dans les environs de 37 degrés, le pouls entre 80 et 85 pulsations par minute.

Plusieurs examens de l'urine et du sang ont été pratiqués :

Recherches urologiques.

1° Le 5 novembre, la malade étant depuis quelque temps au régime lacté exclusif :

Quantité d'urine 1.200 gr.
Réaction d'urine : acide;
Glycosurie : néant;
Albuminurie : néant;
Chlorures : 10 gr. 50 par litre;
Phosphates : 1 gr. 12 par litre;
Urée : 6 gr. 40 par litre;
Urobiline : néant;
Pigments biliaires : néant.

2° *12 novembre.* — Quantité des urines : 1.200 grammes.

Albumine : néant;
Urée : 15 gr. 61 par litre;
Urobiline nettement caractérisée;
Pigments biliaires néant;

3° *26 novembre.* — Quantité des urines 1.800 grammes.

Urée : 13 gr. 20 par litre;
Urobiline : traces;
Pigments biliaires : néant.

Recherchès hématologiques.

1° *4 novembre.* — Le sang recueilli par ponction veineuse se coagule normalement.

La réaction du caillot est normale. Le sérum exsudé est

fortement teinté en jaune. La présence de pigments biliaires est mise en évidence par les réactions de Gmelin et de Grimbert. Il y a des traces d'urobiline.

Le sérum contient 0 gr. 20 d'urée par litre.

Numération des globules :

Globules rouges	3.570.000
Globules blancs	30.000
Hémoglobine (Talqvist)	90-100
Polynucléaires neutrophiles	74
Polynucléaires éosinophiles	6
Grands mononucléaires	2
Moyens mononucléaires et lymphocytes	18

Pas de myélocytes, pas d'hématies nuclées ni polychromatophiles. Pas d'anisocytose, ni de poïkilocytose. Les diamètres globulaires sont sensiblement égaux. Pas d'hématies ponctuées.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées solution de Na Cl à 7. 50 p. 100).

R_1 56, R_2 44, R_3 30.

Hématies granuleuses (coloration vitale au bleu de Unna) Environ 10 à 15 p. 100 d'hématies granuleuses. Quelques-unes sont polichromatophiles.

Auto agglutination des hématies, négative après deux heures.

Auto-hémolysines. Vingt gouttes de sérum du malade n'hémolysent pas une goutte des hématies déplasmatisées après un séjour de 2 heures à 37 degrés.

Epreuve de Donath-Landsteiner. Pas d'hémolyse après séjour à 37 degrés d'un mélange de sérum et de globules préalablement maintenu 24 heures à 0 degré.

Iso-hémolysines. Nous avons recherché sans succès le pouvoir hémolysique du sérum de notre sujet à l'égard des hématies des différents malades : trois syphilitiques secon-

daires, une lupique, deux sporotrichosiques, dont le sérum agglutinait les hématies de F...

2° *12 novembre*. La coagulation et la réaction du caillot sont normales.

Le sérum est faiblement teinté. On trouve des traces de pigment biliaire et d'urobiline.

Numération des globules.

Globules rouges	4.525.000
Globules blancs	15.000
Hémoglobine (Talqvist)	90-100
Polynucléaires neutrophiles	56
Polynucléaires éosinophiles	3
Lymphocytes et moyens mononucléaires	28
Grands mononucléaires	9
Formes de transitions	3
Mastzellen	1

Pas de réaction myéloïde. Pas de polychromatophilie. Pas d'anisocytosé ni de poïkilocytose.

Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) R_1 48, R_2 34, R_3 30

Hématies granuleuses. Environ 5 à 6 p. 100.

Pas de polychromatophilie.

Auto-agglutination négative.

Pas d'auto ni d'iso-hémolysines.

3° Le *26 novembre*, coagulation et rétraction des caillots, normales.

Sérum très faiblement teinté. Traces d'urobilines et de pigments biliaires.

Numération des globules :

Globules rouges	4.500.000
Globules blancs	25.000

Hémoglobine (Talqvist).....	99-100
Polynucléaires neutrophiles.....	64
Polynucléaires éosinophiles.	2,4
Lymphocytes moyens et mononucléaires.....	26
Grands mononucléaires.....	7
Mastzellen.....	0,6

Pas de réaction myéloïde.

Résistance globulaire (Hématies déplasmatisées R_1 48, R_2 36, R_3 30

Rares hématies granuleuses non polychromatophiles.

Auto-agglutination négative.

Pas d'hémolysines.

Le 27 novembre, une ponction lombaire est pratiquée.

Le liquide est clair, non tendu ; il ne contient ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline ; 0 gr. 18 d'urée par litre.

En résumé il s'agit d'une malade, qui en pleine éruption de roséole, fut atteinte d'ictère sans présenter aucun des phénomènes d'intoxitation hépatique, mais avec, par contre, un syndrome hématologique complet : anémie légère, hyporésistance globulaire évidente, auto-agglutination des hématies, etc.... Les signes cliniques de même que les troubles hématologiques ont rapidement évolué et avaient disparu 5 semaines environ après leur apparition.

OBSERVATION VI

Nous avons pu, grâce à l'obligeance du Professeur Gaucher, recueillir dans son service l'observation suivante.

Les recherches de laboratoire ont été faites par

M. Giroux, qui a bien voulu nous montrer sa technique.

D... Eugène, 21 ans, garçon d'hôtel, est entré dans le service de M. le Professeur Gaucher à l'hôpital Saint-Louis salle Saint-Louis, lit n° 10, le 25 avril 1911. Il vient pour un prurit assez intense qui remonte à 15 jours déjà et pour un ictère léger qui a fait son apparition, il y a deux jours seulement.

Le prurit est à prédominance nocturne, généralisé, mais surtout marqué aux bras, aux avant-bras et à la poitrine et bien que le sarcopte n'ait pu être isolé, de nombreuses lésions de grattage, anciennes et récentes, permettent de le rapporter à la gale dont le malade fut atteint au mois de février. Quant à la jaunisse, son invasion a été précédée de frissons, de légères douleurs au côté gauche, d'asthénie très marquée, et d'une céphalée légère, mais tenace.

L'ictère est peu intense, surtout visible au niveau des conjonctives et laisse transparaître la pâleur des téguments.

Le malade ne présente pas de troubles gastro-intestinaux, sa langue n'est pas saburrale, l'appétit est conservé. Les selles ne sont pas décolorées. Les urines sont rouge foncé.

Le pouls est à 82 régulier est bien frappé. Les réactions pupillaires sont normales.

A l'examen, on trouve un foie à peine sensible à la palpation et légèrement augmenté de volume dépassant d'un travers de doigt les fausses côtes et affleurant le 4e espace.

Il n'en est pas de même de la rate; la splénomégalie est très nette, le diamètre vertical mesurant 12 centimètres, le diamètre transversal 10 centimètres, la limite antérieure atteignant presque la ligne mamelonnaire.

Sur les téguments, on remarque outre les lésions de grattage, des lésions syphilitiques.

Au niveau des cuisses, des taches d'aspect jambonné qui semblent être des vestiges de roséole.

Au niveau du scrotum 3 groupes de syphilides circinées.

à la base de la verge, sur le raphée, et sur la face droite, enfin au niveau de la verge un élément à base infiltrée qui ressemble beaucoup à la cicatrice d'un chancre.

L'examen du cœur et des poumons ne décèle rien d'anormal.

Les antécédents personnels du malade ne présentent rien d'intéressant ; on relève seulement une ophtalmie purulente des nouveau-nés, qui a laissé le malade infirme, les oreillons à l'âge de 7 ou 8 ans, la rougeole à 13 ans et une fistule à l'anus pour laquelle le malade fut opéré, il y a 5 semaines, à l'hôpital Saint-Louis.

Quant aux antécédents héréditaires du malade, ils ne présentent pas plus d'intérêt.

D.. Eugène ne se souvient pas qu'aucun de ses parents ou grands-parents ait eu la jaunisse.

Son père est mort à 36 ans ; il était tuberculeux et alcoolique.

Sa mère âgée de 41 ans est bien portante, n'a pas perdu d'enfants et n'a pas eu de fausse couche au su du malade.

Il a deux frères âgés l'un de 22 ans, l'autre de 16, qui sont bien portants.

Le 30 avril. — L'ictère persiste, sans s'être accentué. Les lésions cutanées ont été nettement améliorées par le traitement mercuriel.

Recherches de laboratoire (M. Giroux).

Examen des urines le 2 mai :

Volume des urines : 1.700 ;
Coloration rouge foncé ;
Ni acides biliaires ;
Ni pigments normaux ;
Forte urobilinurie ;
Rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total 7,8 0/0.

Examen du sang le 4 mai.
Numération

Globules rouges : 4.500.000
Globules blancs : 8.000
Hématies granuleuses : 6 à 8 0/0.
Hémoglobine : 70-80 (appareil de Gowers).

Résistance globulaire par le procédé du sang total de MM. Vaquez et Ribierre, nous obtenons :

Hémolyse légère	48
Hémolyse nette	44
Hémolyse forte	40

Par le procédé des hématies déplasmatisées de MM. Widal Abrami et Brulé, nous trouvons :

Hémolyse légère	56
Hémolyse nette	52
Hémolyse forte	44

Les pigments biliaires sont en faible proportion. L'urobiline est en forte proportion.

Le sérum est opalescent et fluorescent.

Le 6 mai. — La réaction de Wassermann est positive.

En résumé, il s'agit d'un malade qui est porteur de lésions syphilitiques secondaires indiscutables chez qui le Wassermann est positif, et qui présente un ictère, léger, acholurique, aucun signe d'intoxication hépatique et un syndrome hématologique révélant le processus hémolytique : anémie mais peu marquée, diminution de la résistance globulaire surtout évidente par le procédé des hématies déplasmatisées et 6 à 8 p. 100 d'hématies granuleuses.

ETIOLOGIE

D'après les observations que nous possédons, il semble que cet ictère ne se montre qu'à la période secondaire de la syphilis, et plus exactement dès le début de cette période.

C'est ainsi que, dans l'observation III (George B...), nous voyons le subictère des conjonctives apparaître le 13 novembre, 4 mois après le chancre;

Dans les observations I et II (Ch. J. et B. Eugénie), l'ictère se montre en pleine éruption de syphilides papulo-érosives et papulo-squameuses;

Dans l'observation IV (Lucie H.), il fait son apparition plus précocement encore, en pleine éruption de roséole; il en est de même pour la malade de notre observation V (Thérèse F.).

Mais il est logique de penser que la syphilis se trouve peut-être à l'origine d'un certain nombre d'ictères hémolytiques du nouveau-né; nous n'avons encore pu trouver aucune observation de ce genre, ni dans le rapport de MM. Bué et Voron, sur les ictères du nouveau-né, ni dans les travaux de MM. Cathala et Daunay publiés dans les *Annales de la Société obstétricale de France*

en 1908, ni dans la thèse récente de M. Morize sur les ictères du nouveau-né.

Il serait intéressant de rechercher systématiquement dans tout ictère du nouveau-né le degré de résistance globulaire et les traces de syphilis.

SYMPTOMATOLOGIE

Les symptômes de l'ictère hémolytique syphilitique sont de deux sortes :

A) Les uns, qui sont les plus importants à connaître ne peuvent être décélés que par le laboratoire et constituent le *syndrome hématologique* dont les faits dominants sont :

La diminution de la résistance globulaire ;

L'anémie ;

Et la présence d'hématies granuleuses dans le sang circulant.

B) Les autres, qui n'ont pas la même valeur pour ainsi dire pathognomonique, n'en sont pas moins très importants à connaître, car ils permettent de soupçonner très fortement la nature spéciale de l'ictère, et nous conduisent à faire l'examen du sang.

Ils forment le *syndrome clinique* essentiellement constitué par :

L'ictère ;

La splénomégalie ;

La présence d'urobiline dans les urines ;

Et un ensemble de symptômes que nous désignerons sous le nom de signes négatifs, qui révèlent l'absence d'intoxication hépatique et de rétention biliaire.

A. — Syndrome hématologique.

1 **Anémie**. — A l'examen du sang d'un ictère hémolytique syphilitique il est un symptôme que l'on remarque tout d'abord : c'est la diminution de nombre des hématies, l'anémie qui s'accompagne de caractères particuliers. Cliniquement, il était déjà possible de la soupçonner, de par la pâleur des téguments et des muqueuses, l'essoufflement, et parfois même des palpitations et des souffles extra-cardiaques. Mais sous le microscope, elle devient évidente.

L'hypoglobulie de l'ictère hémolytique syphilitique ne présente jamais l'intensité que l'on rencontre souvent dans les autres ictères acquis ; c'est ainsi que dans les observations de MM. Gaucher et Giroux, les résultats de la numération oscillent entre 3.400.000 et 3.920.000 ; on n'y trouve pas non plus la variabilité qui est un des caractères de la plupart des autres ictères acquis.

On a donc affaire dans l'ictère syphilitique à une hypoglobulie moyenne et à peu près fixe.

Le taux de l'hémoglobine (recherché tantôt par le procédé de Gowers, tantôt par celui de Talqvist) diminue à peu près parallèlement à l'hypoglobulie, et d'après les recherches de laboratoire de M. Giroux se maintient entre 50 et 80.

Enfin *l'anisocytose*, la *poïkilocytose*, la *polychromatophilie* se montrent d'une façon irrégulière ; elles étaient peu marquées ou légères, dans les observations I et III et n'existaient pas dans l'observation II non plus que dans l'observation V.

Ainsi donc, hypoglobulie faible et aussi indices de réparation sanguine peu accentués.

Cependant ces deux ordres de faits coexistent, et malgré l'apparition incessante dans la circulation d'éléments de nouvelle formation, le nombre des hématies reste inférieur à la normale ; il faut donc admettre que continuellement des hématies sont détruites, que constamment des globules fragiles sont hémolysés.

II. **Fragilité globulaire**. — La fragilité globulaire est le symptôme capital, dans les ictères hémolytiques acquis, et en particulier dans les cas qui nous intéressent d'ictères syphilitiques ; pour être moins nette que dans les ictères congénitaux, elle n'en n'existe pas moins surtout si l'on emploie pour la mettre en valeur le procédé des hématies déplasmatisées selon la technique qui a été préconisée par MM. Widal et Abrami.

Si on se rapporte aux observations que nous publions plus haut, on voit que l'hémolyse débute en général aux environs de 0,50 par les procédés du sang total (technique de MM. Vaquez et Ribierre), tandis que pour le procédé du sang déplasmatisé elle débute en général à un taux de concentration bien plus élevé aux environs de 0,60.

Cette hémolyse se caractérise non seulement par son apparition précoce, dans une solution de plus forte concentration que chez l'individu normal, mais encore par l'allongement de sa courbe.

Chez l'individu normal, en effet, l'hémolyse qui débute à 0,42, est très rapidement intense à 0,40 par exemple, et totale aux environs de 0,36. L'intervalle compris entre l'hémolyse initiale (H_1) et l'hémolyse totale (H_2) est de 4 ou 5 tubes. Dans l'ictère hémolytique syphilitique, au contraire, la courbe de l'hémolyse est très

allongée et l'hémolyse initiale (H_1) est souvent séparée de l'hémolyse totale (H_2) par 6 ou 8 tubes pour le sang total, par 10 à 20 tubes pour les hématies déplasmatisées.

Cet allongement de la courbe de l'hémolyse résulte surtout du début précoce de la réaction, l'hémolyse totale dans l'un et l'autre cas restant toujours assez près de la normale aux environs de 0,44.

M. Chauffard rattache cette accentuation si lente de l'hémolyse à l'anisocytose que l'on trouve dans le sang de ces malades.

Des travaux de MM. Chauffard et Troisier (1), Widal et Abrami (2) et Brulé (3) découle l'absence de parallélisme entre les deux principaux stigmates : sanguins, fragilité globulaire et anémie au cours des ictères hémolytiques acquis, ce qui est en rapport avec les observations que nous relatons, en particulier celles de MM. Gaucher et Giroux où l'anémie est toujours légère et la fragilité toujours bien marquée.

Mais la fragilité globulaire par les solutions salées n'est pas un symptôme absolu au cours de l'ictère hémolytique syphilitique. Notre observation IV (Lucie H.) rapportée par MM. Gaucher et Giroux à l'Académie de médecine (28 mars 1911), présente à ce point de vue un intérêt capital de par la résistance normale des globules et de par la présence d'hémolysines, tant d'auto-hémolysines que d'iso-hémolysines, qu'y ont décelé les réactions de laboratoire faites par M. Giroux. Le sérum de cette malade,

(1) Chauffard et Troisier ; *Soc. médic. des hôpitaux*, 10 juillet 1908.
(2) Widal et Abrami *Soc. médic des hôpit.*, 8 novembre 1907.
(3) Brulé ; thèse Paris ; *Les Ictères hémolytiques acquis.* 1909.

en effet, détruisait ses propres globules et les globules étrangers, après une première phase d'agglutination; le pouvoir hémolytique disparaissait par le chauffage à 56 degrés pour reparaître quand on rendait au sérum chauffé son pouvoir complémentaire par addition de sérum frais.

Ainsi donc, nous pensons que l'ictère hémolytique syphilitique peut être l'expression de deux mécanismes pathogéniques, et qu'à son origine peuvent intervenir, soit une fragilité anormale des hématies comme le montrent les observations I, II, III, V et VI —, soit la présence d'hémolysines dans le sang circulant ainsi qu'il résulte de l'observation IV (Lucie H.). Peut-être n'est-ce là qu'une différence apparente. On trouve en effet, émise dans la thèse de Troisier (1), cette hypothèse fort vraisemblable, que les ictères hémolytiques et hémolysiniques n'appartiendraient pas à des processus essentiellement différents, mais que ces deux syndromes pourraient n'être que des phases différentes du processus hémolytique.

D'après les conclusions de cet auteur, en effet, les hémolysines qui rentrent dans le groupe des anticorps, sont élaborées par l'organisme pour contribuer à la destruction des globules rouges; elles ont la propriété de dissoudre les hématies humaines normales (isolysines) et parfois les hématies du sujet lui-même (autolysines).

Ces hémolysines peuvent rester libres dans le sang circulant, ou bien, dans un deuxième stade, se fixer sur les hématies et les rendre fragiles par modification osmotique de leur paroi.

(1) Troisier. Thèse. Paris, 1910.

De là, deux groupes bien distincts d'ictères hémolytiques :

1° Les uns, sans fragilité globulaire, et caractérisés par la présence d'hémolysines libres dans le sérum sanguin, que, pour cette raison, MM. Chauffard et Troisier ont désignés sous le nom d'*ictères hémolysiniques*.

2° Les autres, avec fragilité globulaire, dans lesquels les hémolysines se sont fixées sur les globules rouges, ainsi qu'il résulte de l'état de sensibilisation et de fragilité de ces globules.

Ce sont les *ictères hémolytiques* proprement dits, ictère hémolytique congénital de M. A. Chauffard, et ictère hémolytique acquis de M. E. Widal.

III. **Hématites granuleuses**. — Aux deux gros stigmates sanguins primordiaux, l'anémie et la fragilité globulaire, MM. Chauffard et Fiessinger (1) en sont venu ajouter un autre : la présence des *hématies granuleuses*.

Elles se recherchent en plaçant sur une lame du sang desséché mais non fixé, une goutte du réactif de Pappenheim (pyrosine et vert de méthyle) et en recouvrant d'une lamelle.

Il n'entre pas dans le cadre de ce travail d'en décrire minutieusement la technique; on la trouvera exposée tout au long dans la thèse très complète de M. Brulé; nous insisterons seulement sur ce fait que la coloration des hématies granuleuses n'est obtenue que si on les met au contact des colorants lorsqu'elles sont encore à l'état frais : il s'agit là de véritables *colorations vitales*.

Colorées par les bleus basiques, ces granulations nous

(1) Chauffard et Fiessinger. *Soc. Médic. des Hôpitaux*, 8 nov. 1907.

apparaissent comme de petits points bleus tranchant nettement sur le protoplasma vert pâle de l'hématie. Ces granulations sont en nombre variable, et tantôt elles figurent une délicate arborescence, tantôt elles se présentent comme de petites ponctuations irrégulièrement disséminées en nombre variable, si abondantes parfois que l'hématie, qui en est bourrée, semble uniformément colorée, mais dans l'immense majorité des cas, elles tranchent nettement sur le protoplasma.

Ces granulations se retrouvent tantôt dans de grands globules pâles, qui semblent en voie d'hémolyse, tantôt dans des globules de taille moyenne et d'aspect normal. La polychromatophilie est très nettement mise en évidence par le bleu de Unna ; on peut par cette coloration juger de son intensité et de sa fréquence toujours assez considérables aux cours des ictères hémolitiques syphilitiques.

Sans atteindre la fréquence de 40 et même 60 p. 100 que l'on a parfois signalée au cours des ictères congénitaux, les hématies granuleuses sont cependant assez abondantes au cours de l'ictère syphilitique pour être rapidement mises en évidence, et dans les observations que nous rapportons on en note en moyenne 9 à 10 p. 100 : elles semblent surtout en rapport avec l'hypoglobulie, c'est ainsi que dans notre observation VI (D. Eugène) où l'anémie n'était que peu marquée (4.500.000), les hématies granuleuses représentaient seulement 6 à 8 p. 100 des hématies.

En outre leur présence est signalée dans toutes les observations; nous pouvons donc les considérer comme un symptôme constant.

Quant à leur valeur diagnostique, il faut savoir que

les hématies granuleuses ne sont pas spéciales aux ictères hémolytiques ; on peut les rencontrer au cours de toutes les anémies de quelque origine qu'elles soient. Il résulte des travaux de M. Chauffard (1), de M. Fiessinger et de M. Sacquepée (2) que l'on doit considérer les hématies granuleuses comme des éléments atypiques, traduisant la réaction médullaire et la régénération sanguine.

En résumé : La présence des hématies granuleuses n'est donc pas un caractère spécifique des ictères hémolytiques, mais leur présence en proportion toujours plus grande que dans les autres affections où on peut les rencontrer, leur laisse une grande importance diagnostique.

IV. — **Auto-agglutination des hématies.** — L'auto-agglutination des hématies qui semble un caractère constant des ictères acquis, alors qu'elle manque dans les ictères congénitaux s'est montrée positive au cours de l'ictère hémolytique syphilitique chaque fois qu'elle a été recherchée. Elle n'était jamais cependant très accusée car dans tous les cas (en particulier dans les observations III et IV) même après une heure de contact la pellicule était peu adhérente et ne résistait pas aux secousses imprimées au verre de montre.

Pour ce qui est de la valeur diagnostique de l'auto-agglutination, M. Brulé (3) et MM. Gaucher et Giroux (4) signalent avoir rencontré cette réaction dans deux cas d'ictères biliaires, en dehors donc de tout processus

(1) Chauffard. *Semaine médic.*, 29 janvier 1908.

(2) Sacquépée. *Soc. médic. des hopit.*, 23 octobre 1908.

(3) Brulé. Th. Paris 1910, p. 95.

(4) Gaucher et Giroux. *Annales des Maladies vénériennes*. Avril 1910, p. 254.

hémolytique. Elle n'en garde pas moins une grande valeur diagnostique car c'est dans l'ictère hémolytique qu'elle est de beaucoup la plus fréquente; elle est exceptionnelle au cours des autres affections, et n'a guère été signalée d'une façon suivie que dans la maladie du sommeil.

V. **Globules blancs.** — La numération des globules blancs pratiquée par le procédé de l'hémotéine-éosine, et par le triacide d'Ehrlich a toujours décelé une très faible leucocytose, oscillant d'après nos observations, entre 6.000 et 9.000, sauf dans l'observation V (Thérèse F.) où la proportion était plus forte (30.000).

Quant à l'équilibre leucocytaire, il s'est toujours montré sensiblement normal; on note seulement la présence d'une légère eosinophilie : 2 à 4 p. 100.

La *coagulation du sang* et la transsudation du sérum étaient normales.

B. — **Syndrome clinique.**

1. **Ictère.** — L'ictère est le symptôme clinique dominant; mais tandis que dans les autres ictères hémolytiques acquis son intensité est des plus variables, et qu'il présente fréquemment des fluctuations importantes en corrélation avec des poussées de déglobulisation, dans l'ictère hémolytique syphilitique au contraire, il semble rester toujours léger, peu marqué, allant du citron pâle au jaune d'or et n'être pas sujet à variation.

Cet ictère se montre d'abord sur les conjonctives et s'étend ensuite aux téguments. Sa faible intensité fait

que le plus souvent, il ne parvient pas à dissimuler la pâleur et l'anémie des malades. Sa durée n'est, en général, que de quelques semaines; c'est ainsi que chez des malades qui ont pu être suivis, on l'a vu disparaître rapidement : au bout de 3 mois et demi chez la malade de notre observation I, de 3 semaines à peine chez celle de l'observation II.

En somme, ictère léger et passager.

II. **La splénomégalie** est constante; la palpation, la percussion et la phonendoscopie la mettent facilement en évidence. Mais la rate dans l'ictère syphilitique ne présente jamais les dimensions énormes auxquelles elle peut atteindre au cours des ictères hémolytiques congénitaux.

Chez les malades en effet dont nous rapportons les observations, les dimensions étaient en moyenne de 12 centimètres de long sur 10 de large.

Notons en outre que la palpation de la rate n'est pas douloureuse.

III. Quant au **foie**, sa palpation nous montre qu'il est également indolore, de consistance normale et qu'il a conservé ses dimensions habituelles.

IV. **L'urobilinurie** s'est montrée constante chez tous nos malades (nous l'avons recherchée par les procédés spectroscopiques); elle disparaît avant que la coloration des téguments ne soit redevenue normale. Les urines offrent les caractères bien connus des urines hémaphéïques; elles sont généralement foncées de teinte acajou ou bière brune. L'élimination de l'urée, le rapport azoturique, le rapport de l'azote ammoniacal et de

l'azote total restent normaux. On n'y trouve pas de pigments biliaires, ni par la réaction de Gmélin, ni par celle plus sensible de Grimbert. Ces caractères sont tout à fait en rapport avec les autres signes que nous avons groupés sous le nom de négatifs.

V. **Symptômes négatifs.** — On ne trouve, en effet, aucun des symptômes révélateurs de l'intoxication hépatique ou de la rétention biliaire :

Les fèces ne sont pas décolorées; dans quelques cas même, elles peuvent être hypercolorées, de coloration vert porracé en rapport avec une pléiochromie biliaire.

Les auteurs n'ont jamais observé, ni prurit, ni bradycardie, ni xanthelasma qui n'auraient pas manqué d'apparaître au cours d'ictères par rétention persistant plusieurs semaines.

Les troubles digestifs font également défaut ; et si l'on peut observer une légère altération de l'état général, elle ne dépasse pas les limites de celle que l'on peut imputer à la syphilis. Certains malades même, ainsi que le rapportent M. Widal, présentent un embonpoint progressif qui semble en contradiction avec leur ictère.

En somme, au point de vue clinique, on observe un ictère léger et passager, acholurique, parfois pleïochromique, une grosse rate et de l'urobilinurie sans troubles de l'état général.

ÉVOLUTION

L'évolution de l'ictère hémolytique syphilitique se caractérise essentiellement par la rapidité, la bénignité et la régularité de sa marche, tant au point de vue du syndrome clinique que du syndrome hématologique. Et il s'oppose nettement aux ictères congénitaux et aux autres ictères acquis.

Les ictères congénitaux, en effet, sont essentiellement chroniques, ne présentent pas de variation sensible dans le cours de leur évolution et n'ont aucune tendance à la guérison.

Les autres ictères acquis, au contraire, sont essentiellement instables, présentant des poussées d'aggravation tant au point de vue clinique qu'au point de vue hématologique et après un temps plus ou moins long aboutissent à une rétrocession complète des accidents qui semble permettre d'affirmer la guérison.

Mais tandis que cette évolution, en somme favorable, porte presque toujours sur plusieurs années, dans l'ictère hémolytiqne syphilitique, au contraire, l'évolution est beaucoup plus rapide, et c'est en quelques mois, quelques semaines parfois, que la guérison apparaît, ainsi qu'il ressort des observations que nous publions,

dans l'observation I (Ch. J.) par exemple, les accidents qui avaient débuté en novembre, avaient complètement disparu en janvier; dans l'observation III (Georges B), l'évolution était encore plus rapide et les troubles de la résistance globulaire qui étaient apparus le 15 novembre, avaient déjà rétrocédé le 12 décembre.

Les signes cliniques sont les premiers à s'améliorer, et de tous, c'est l'ictère qui disparaît le plus rapidement ; puis l'urobilinurie, la splénomégalie rétrocèdent à leur tour.

Les signes hématologiques s'améliorent aussi; peu à peu, le nombre des globules rouges augmente; la fragilité globulaire devient difficile à mettre en évidence d'abord par le procédé du sang total, bientôt même par le procédé pourtant plus sensible des hématies déplasmatisées; les signes de rénovation sanguine, anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, sont les derniers à disparaître, en même que les hématies deviennent moins granuleuses et moins nombreuses.

En un mot, après la guérison clinique, la guérison hématique est complète. Ainsi donc au point de vue évolutif, l'ictère hémolytique syphilitique est un ictère bénin et passager et, en ceci, il doit être rapproché des ictères hémolytiques paludéens décrits par M. Sacquepée qui n'apparaissent que d'une façon fugace et ne durent que quelques jours après un accès paludéen intense.

DIAGNOSTIC

En présence d'une ictère hémolytique au cours de la syphilis secondaire, on peut être amené par l'aspect un peu spécial du syndrome clinique à penser à la nature sanguine de cet ictère, et on est ainsi conduit à pratiquer l'examen du sang, dont les symptômes bien caractéristiques, et parmi eux surtout l'hyporésistance globulaire et la présence d'hématies granuleuses ne permettent aucune hésitation dans le diagnostic.

Nous ne voulons pas revenir ici sur la discussion de la valeur diagnostique de ces symptômes, que nous avons étudiés tout au long au cours de notre chapitre de la symptomatologie.

PATHOGÉNIE

Nous ne voulons pas entrer ici dans les discussions sur la nature intime des ictères hémolytiques, la question a été dernièrement mise au point dans la thèse très documentée de M. Brulé et les observations que nous rapportons ne sauraient y ajouter aucun fait nouveau.

Nous n'aborderons pas non plus la question du mode d'action de la syphilis sur l'organisme dans la genèse de l'ictère hémolytique, car nous sommes réduits à des données purement hypothétiques, insuffisamment étayées encore par un nombre d'observations trop restreint.

Nous allons seulement indiquer ici quelques notions qui découlent de nos observations.

Nous y avons vu la possibilité au cours de la syphilis secondaire, de deux sortes d'ictères sanguins, l'un hémolytique, l'autre hémolysinique; il semble donc que cet ictère sanguin peut être l'expression de deux mécanismes pathogéniques, et qu'à son origine peuvent intervenir soit une fragilité anormale des hématies, soit la présence d'hémolysines dans le sang circulant.

Mais, d'après la thèse de M. Troisier, ces deux syndromes ne seraient probablement que deux phases différentes du processus de l'hémolyse.

Pour cet auteur, en effet, les hématies fragiles ne

seraient que des hématies sensibilisées par fixation de l'hémolysine et dès lors aptes à fixer le complément, l'hémolysine ayant la valeur et le rôle d'une sensibilatrice de Bordet ou d'un anticorps.

Tout se passe donc, comme si, dans l'ictère hémolysinique, l'hémolysine était libre dans le sérum, tandis que, dans l'ictère hémolytique avec fragilité des hématies, elle s'était fixée sur ces éléments, qui dès lors se comportent comme des hématies sensibilisées, le sérum étant, du fait de cette fixation, devenu inactif.

Et ainsi il semble que l'on puisse considérer l'ictère hémolytique avec fragilité globulaire, comme un deuxième stade évolutif, pouvant succéder à l'ictère hémolysinique.

Il faudrait, pour l'affirmer, que des observations viennent établir le passage de l'une à l'autre forme.

Et à ce point de vue, l'observation IV (Lucie H.) que nous rapportons plus haut, semble particulièrement intéressante; on note, en effet, dans le dernier examen du sang (10 mars) une légère diminution de la résistance, et, quelques jours après (16 mars), la disparition des hémolysines. M. Giroux a pu suivre cette malade, et au cours de ses recherches ultérieures à la publication de l'observation, il a trouvé une fragilité globulaire très nette et la persistance de la disparition des hémolysines, dans le sang circulant.

PRONOSTIC

Le pronostic de l'ictère hémolytique syphilitique doit être envisagé à deux points de vue :

1° D'abord quant à cette maladie elle-même;

2° Ensuite quant à la syphilis.

1° Pour ce qui est de l'ictère syphilitique, en lui-même, nous pouvons affirmer que son pronostic en est bénin; le peu d'intensité des troubles cliniques et hématologiques, leur disparition rapide, nous montrent suffisamment que l'organisme n'est pas très gravement atteint.

Tout rentre dans l'ordre au bout de quelques mois, parfois même de quelques semaines.

2° Pour ce qui est de la syphilis, peut-on du fait de l'apparition de l'ictère hémolytique préjuger une syphilis grave?

Il ne me semble pas : aucun des malades dont les observations sont rapportées ici, ne présentait une syphilis particulièrement grave ni rebelle au traitement; chez presque tous, au contraire, les éruptions cutanées se sont rapidement effacées.

TRAITEMENT

Quant au traitement, vu la bénignité du pronostic, il ne comporte vraiment aucune indication particulière.

On instituera sans tarder le traitement classique de la syphilis (injection de sels solubles), pour agir activement.

Si l'anémie ou la fragilité des globules montraient une intensité particulière, on pourrait mettre en œuvre le traitement qui a été préconisé par MM. Widal, Abrami et Brulé (traitement ferrugineux, arsenic), et même essayer l'opothérapie médullaire.

CONCLUSIONS

I. — Les travaux récents de MM. Gaucher et Giroux ont montré qu'en dehors de l'ictère catarrhal secondaire qui est un ictère banal et de l'ictère associé aux déterminations hépatiques de la syphilis, il existe un ictère d'origine sanguine de nature hémolytique.

II. — Cet ictère apparaît au début de la période secondaire et coïncide avec les accidents qu'on observe à cette période : roséole, plaques muqueuses, syphilides papuleuses.

III. — Deux syndromes caractérisent cet ictère : un syndrome hématologique et un syndrome clinique. Ils sont entièrement comparables à ceux qui ont été établis par M. Widal et ses élèves dans leurs études sur les ictères hémolytiques.

C'est ainsi qu'au point de vue hématologique, on constate : l'anémie, la fragilité globulaire, l'auto-agglutination des hématies, la présence d'hématies granuleuses et d'urobiline dans le sérum et, dans certains cas seulement, l'existence d'auto-hémolysines et d'iso-hémolysines.

Au point de vue clinique, les caractères principaux

sont : l'ictère léger et passager, la splénomégalie, l'absence de tout signe d'intoxication hépatique comme de rétention biliaire, la conservation d'un bon état général, la bénignité habituelle et l'évolution rapide de la maladie.

IV. — Au point de vue pathogénique, cet ictère relève de deux mécanismes :

1° De la fragilité globulaire;

2° De la présence d'hémolysine dans le sang circulant. A moins que la fragilité ne soit elle-même que la conséquence de la fixation de l'hémolysine sur les globules.

V. — Etant données sa bénignité et sa rapide évolution, l'ictère hémolytique syphilitique n'a aucune signification pronostique et n'est pas justiciable d'une thérapeutique particulière.

VI. — La connaissance de cet ictère apporte une contribution très intéressante à l'étiologie de l'ictère hémolytique acquis. Et à ce point de vue, il doit être rapproché de l'ictère hémolytique paludéen, non seulement par l'identité de leur nature, mais aussi par leur origine même, étant donné que le tréponème et l'hématozoaire appartiennent à un même groupe zoologique.

Vu :
Le Président de la Thèse,
GAUCHER.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

De Beurmann, Bith et Caïn. — *Société médicale des hôpitaux*, 2 décembre 1910.

Brulé. — *Les ictères hémolytiques acquis*, Thèse, Paris 1909.

Bué (Lille) **et Voron** (Lyon). — Rapport sur les ictères du nouveau-né, in *Annales de la Société obstétricale de France*, 1908, 11e session, p. 288.

Cathala et Daunay. — Recherches sur le sang et l'urine des nouveau-nés, in *Annales de la Société obstétricale de France*, 1908, 11e session, p. 354.

Chalier J. — *Les ictères hémolytiques*, Th. Lyon 1909.

Chalier J. — Les ictères hémolytiques (hémolyse ictérogène).

Gazette des hôpitaux 1910, 14 et 22 mai.

Chanel. — *Recherches sur la résistance globulaire des hématies*, Th. Lyon 1880.

Chauffard. — Le syndrome splenohépatique dans le paludisme aigu. *Sem. médic.* n° 3, 20 janvier 1907.

Chauffard. — *Semaine médicale*; 29 janvier 1908.

Chauffard et Fiessinger. — *Soc médicale des hôpit.* 1907, 8 novembre.

Chauffard et Troisier. — *Soc. médic. des hôpit*, 1908, 10 juillet.

Chauffard et Rendu. — La résistance g obulaire normale chez l'adulte. *Presse médicale*, 1er juin 1907.

Debove. — Les ictères par hémolyse, *Presse médic.* 1911, 12 avril.

Debove, Achard et Castaigne. — *Manuel des maladies du foie.*

Fayolle. — Rev. Générale, sur les ictères hémolytiques in *Progrès médical*, 19 mars 1910.

Gaucher et Giroux — In *Annales des maladies vénériennes*, avril 1910, p. 254.

Gaucher et Giroux. — In *Annales des maladies vénériennes*, note préliminaire sur l'ictère hémolytique de la syphilis secondaire, juillet 1909, p. 481.

Gaucher et Giroux. — *Bulletin de l'Académie de Médecine.* 28 mars 1911.

Morize P. — *Les ictères des nouveau-nés*, Th. Paris, 1910.

Ribierre. — *L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire*. Th. Paris, 1903,

Roque, Chalier et Vové Nosserand. — Ictère hémolytique acquis. *Province médicale.*

Sacquepée. — Ictère grave streptococcique, *Société médic. des hôpit.* 22 janv. 1909, p. 164.

Sacquepée. — Ictères hémolytiques d'origine paludéenne. *Bulletin Médical.* 1908, nº 85.

Et *Société médicale des hôpit.* 23 oct. 1908.

Troisier. — *Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline*, Th. Paris 1910.

Traité de Médecine **Brouardel et Gilbert.**

Traité de Médecine : **Bergé, Enrique, Laffitte et Lamy.**

Vaquez et Ribierre. — De la résistance du sang au cours de l'ictère, *Soc. de Biologie*, 26 juillet 1902.

Vaquez et Giroux. — Ict. chronique acholurique splénomégalique. *Soc. médic. des hôp.* 8 nov. 1907.

Widal et Poltrain. — Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie post-hémorragique. *Soc. médic. hôpit.*

9 nov. 1908, t. II, p. 468, et *Gazette des hôpit.* 10 nov. 1908.

Widal et Abrami. — Types divers d'ictères hémolytiques non congénitaux avec anémie. *Soc. médic. des hôpit*, n° 31 p. 1127, 8 nov. 1907.

Widal, Abrami et Brulé. — Les ictères d'origine hémolytique in *Archives des maladies de cœur*. Avril 1908.

Coulommiers. — Imp. Dessaint et Cie.

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE